

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002年5月10日 (10.05.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/36592 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 471/04, A61K 31/4745, A61P 17/00, 17/02, 17/06, 35/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/09575
- (22) 国際出願日: 2001年10月31日 (31.10.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2000-337359 2000年11月6日 (06.11.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2-8 Osaka (JP). 株式会社 ジャパンエナジー (JAPAN ENERGY CORPORATION) [JP/JP]; 〒105-0001 東京都港区虎ノ門2丁目10番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 渡辺孝正
- (74) 代理人: 中村敏夫 (NAKAMURA, Toshio); 〒554-0022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会社 知的財産部内 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: REMEDIES FOR ARACHIDONIC ACID-INDUCED SKIN DISEASES

(54) 発明の名称: アラキドン酸誘発皮膚疾患治療剤

(57) Abstract: Drugs for preventing and/or treating arachidonic acid-induced skin diseases which contain as the active ingredient 4-amino-2-ethoxymethyl- $\alpha, \alpha$  dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinoline-1-ethanol:R848 or its acid addition salt or solvate. By using these drugs, various skin diseases caused by the accelerated arachidonic acid metabolism (psoriasis, ultraviolet dermatitis, mastocytoma, basiloma, squamous cell carcinoma, etc.) can be safely and effectively treated.

(57) 要約:

4-アミノ-2-エトキシメチル- $\alpha, \alpha$ ジメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c]キノリン-1-エタノール: R848、又はその酸付加塩若しくは溶媒和物を有効成分とする、アラキドン酸代謝亢進に起因する皮膚疾患の予防及び/又は治療のための薬剤。これにより、アラキドン酸代謝亢進に起因する各種皮膚疾患 (乾癬、紫外線皮膚炎、肥満細胞症及び基底細胞腫、有刺細胞癌等) を安全かつ効果的に治療できる。



WO 02/36592 A1



添付公開書類：  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

### アラキドン酸誘発皮膚疾患治療剤

#### 5 技術分野

本発明は、皮膚疾患治療剤に関する。さらに詳しくは、乾癬、紫外線皮膚炎、肥満細胞症、基底細胞癌または有刺細胞癌などのアラキドン酸代謝亢進に起因する皮膚疾患の予防または治療剤に関する。

#### 10 背景技術

アラキドン酸代謝経路により生成されるプロスタグランジン（PG）類やロイコトリエン類（LT）は、胃酸分泌や血小板凝集、種々の平滑筋収縮など生理的機能調節に係わるとともに組織の炎症を惹起する脂肪酸系の情報伝達物質（メディエーター）である。PGやLTは生体の恒常性維持に重要であるが、一部の皮膚疾患において、その過剰産生が疾患の主たる病因と考えられている。

このような皮膚疾患の代表例として、まず乾癬が挙げられる。乾癬は表皮細胞の良性の異常増殖と、表皮内への多形核白血球の侵入を示す慢性疾患であり、下記(1)～(4)の理由から、アラキドン酸代謝産物異常と密接に関連する疾患と考えられている。(1)乾癬皮疹部ではPG、アラキドン酸、12-HE TEが増加する  
(Hammerstrom, S. et al. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 72, 5130-5134 (1975))、  
(2)LTB<sub>4</sub>をヒト皮膚に貼布すると、乾癬皮疹部にみられる表皮内の微小膿瘍が形成される(Camp, S. et al. J. Invest. Dermatol. 82, 202-204 (1984))、(3)PGの血管拡張作用とロイコトリエンC、DおよびE(LTC、LTD、LTE)の血管透過性亢進により皮膚の発赤・浮腫反応が惹起される、(4)ロイコトリエン5,12-ジヒドロキシ体(LTB<sub>4</sub>)により多核白血球遊走が増強され乾癬等に特徴的な角層下、角層内膿ほうが形成される。現在、トレチナート(ビタミンA誘導体)、活性

型ビタミンD<sub>3</sub>、シクロスポリンなどが用いられているが、副作用などの面でより有用な乾癬治療剤が望まれている(皮膚疾患最新の治療 '97-'98、p4-7、106-107)。

アラキドン酸代謝異常に起因する皮膚疾患の代表例として、他に下記の疾患が挙げられる。

肥満細胞症： 皮膚で増殖した肥満細胞からヒスタミンなどが放出され、皮膚の潮紅と蕁麻疹を呈する症状である。これらの症状は主としてヒスタミンによると考えられているため抗ヒスタミン薬が使用されるが、PG合成阻害剤を投与すると著明な改善が見られるヒスタミン抵抗性の症例(Main, R. A. et al. Br. J. Dermatol. 107(Suppl. 22), 53 (1982))やPGD<sub>2</sub>の過剰産生が知られている(Roberts, L. J. et al. N. Engl. J. Med. 303, 1400-1404 (1980))。

日光皮膚炎：中波長紫外線によりPGなどの炎症性メディエーターが血管拡張を惹起すると考えられている。

基底細胞癌あるいは有刺細胞癌(いずれも皮膚癌)：PGが増加しており、その腫瘍の増殖にPGが関与する事が示唆されている(Vanderveen, E. E. et al. Arch. Dermatol. 122, 407-412(1986))。

一方、4-アミノ-2-エトキシメチル- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-エタノール(R848)は、下記の薬理作用が知られている化合物である。

1) 抗ウイルス作用：ヘルペスウイルス(Tomai, MA. et al. Antiviral Res. 28, 253-264(1995))感染系での抗ウイルス作用が報告されている。

2) サイトカイン誘導作用：IFN、インターロイキン類(IL-1、IL-6、IL-8)や腫瘍壊死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )の産生を誘導することが報告されている(Wagner et al. Cytokine 9 837-845 (1997))。

R848と1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン(イミキモド)について、Th2型サイトカイン産生阻害作用を利用したアレルギー性

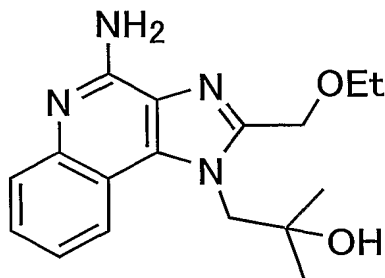
皮膚炎への医薬適用については公知である（WO 98/17279）。また、イミキモドについては、アラキドン酸代謝異常に起因する皮膚疾患への適用が本発明者らにより特許出願されている（特開 2000-247884）。しかし、R 8 4 8 がアラキドン酸代謝異常に起因する皮膚疾患に何らかの予防／治療効果を示すことに関して、上述の先行技術文献は何も記載していない。むしろ、イミキモドに無く、R 8 4 8 にのみ認められる TNF- $\alpha$  の産生誘導作用（Wagner et al. Cytokine 9 837-845 (1997)）は、TNF- $\alpha$  の皮膚炎症惹起作用（Kondo, S et al. Eur. J. Immunol. 27, 1713-8(1997)）と相まって、R 8 4 8 の皮膚炎症惹起の可能性を示唆するものである。

## 10 発明の開示

本発明の課題は、アラキドン酸代謝亢進に起因する皮膚疾患、即ち、PG、LT 等の産生亢進に起因する皮膚疾患を治療および／または予防するための新規な皮膚疾患治療剤の提供である。

本発明者らは、すでにイミキモドのアラキドン酸誘発マウス耳浮腫抑制作用を見だし、乾癬などの皮膚疾患治療剤の発明として特許出願している（特開 2000-247884、前出）。しかし、今回、イミキモドの類縁化合物 R 8 4 8 が極めて強く持続性のあるアラキドン酸誘発マウス耳浮腫抑制作用を示すことを発見し、本発明を完成した。すなわち本発明の要旨は、以下の [1] ～ [6] で表される。

[1] 下式で表される化合物



(4-アミノ-2-エトキシメチル- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-エタノール、以下、R 8 4 8 と略す) またはその酸付加塩または溶媒和物

を有効成分とするアラキドン酸代謝亢進に起因する皮膚疾患の予防および／または治療のための薬剤。

[2] アラキドン酸代謝亢進に起因する皮膚疾患が乾癬、紫外線皮膚炎、肥満細胞症、基底細胞癌または有刺細胞癌である [1] 記載の薬剤。

5 [3] 経口投与用剤形である [1] または [2] に記載の薬剤。

[4] 約0.1～約1000mg／日の投与単位用量のR848を含有する [3] 記載の薬剤。

[5] 非経口投与用剤形である [1] または [2] に記載の薬剤。

[6] 約0.1～約50mg／日の投与単位用量のR848を含有する外用剤である

10 [5] 記載の薬剤。

本発明において、「アラキドン酸代謝亢進に起因する皮膚疾患」とは、アラキドン酸代謝経路（アラキドン酸カスケード）を構成するアラキドン酸およびその代謝物の異常な増加によって生じる皮膚疾患を意味し、具体的疾患名としては、乾癬、紫外線皮膚炎、肥満細胞症、基底細胞癌または有刺細胞癌が挙げられる。アラキドン酸代謝物とは、（1）シクロオキシゲナーゼ酵素により産生されるプロスタグランジン類：PGE（プロスタグランジンE）、PGF、PGI、TXA（トロンボキササンA）など、（2）リポキシゲナーゼ酵素により産生されるロイコトリエン類：LTB4、LTC、LTD、LTE等、および（3）12-HETE等を意味し、これらのメディエーターが異常に増加した結果生じる炎症性の皮膚疾患が、本発明の適用対象である。

ただし、本発明における皮膚疾患には、ウイルスや細菌感染症、火傷凍傷、外傷による皮膚炎症、膠原病（全身性エリテマトーデス、強皮症などの自己免疫疾患）に伴う皮膚疾患、異種免疫反応によって生じるアレルギー性皮膚疾患（蕁麻疹、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎など）は含まれない。

25

以下に本発明の有効成分とその製造方法について述べる。

本発明の有効成分である R 8 4 8 およびその酸付加塩は、公知の方法に準じて容易に合成することができる。例えば、W098/17279 に記載の方法に準じればよい。R 8 4 8 の酸付加塩の酸としては、薬理学的に許容される酸であれば特に限定されず、  
5 水和物等の溶媒和物であってもよい。酸付加塩は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸および硝酸等）や酢酸、蔞酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモイン酸、アルギニン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸およびポリガラクトゥロン酸 (polygalacturonic acid) のような有機酸とで形成される。塩酸、硫酸、酢酸、  
10 蔞酸、アスコルビン酸などが好適な酸付加塩である。

R 8 4 8 およびその塩は、種々の製剤形態（例えば、液剤、固形剤、カプセル剤等）をとりうる。経口投与のための剤型としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための剤型として  
15 は、例えば、注射用水性剤、もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。

また、所望の作用を損なわない他の活性材料、または抗生物質、抗真菌剤、他の抗炎症剤または抗ウイルス性化合物のような所望の作用を補足する材料と混合して用いることもできる。

20 経口治療投与の目的のために、活性成分は賦形剤に組み込み、液剤、粉剤、散剤、錠剤、トローチまたはカプセルで用いることができる。薬学的に相溶性のある結合剤および／またはアジュバント材料を組成物の一部として含むことができる。錠剤、丸剤、カプセルおよびトローチ等は、任意の、以下の性質が類似している成分または化合物を含むことができる：微結晶性セルロース、ガムトラガカントまたはゼラチンのような結合剤；澱粉またはラクトースのような賦形剤；アルギニン酸、リモゲル (rimogel) またはコーンスターチのような分散剤；ステアリン酸マグネシムまた  
25

はステローツ（Sterotes）のような潤滑剤；コロイド状二酸化ケイ素のような滑  
剤；スクロースまたはサッカリンのような甘味料；または、ペッパーミント、サリ  
チル酸メチルまたはオレンジ風味剤のような風味剤。投与単位形態がカプセルの場  
合、前述の種類の材料に加えて、脂肪油のような液体キャリアーを含むことができ  
5 る。さらに、投与単位形態は、投与単位の物理的形態を改良する種々の他の材料、  
例えば糖の被膜、シェラックまたは溶腸性剤を含むことができる。R 8 4 8 および  
薬学的に許容できる塩は、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハース、または  
チューインガム等の成分として投与することができる。シロップは、活性成分に加  
えて、甘味料としてのスクロース、および特定の防腐剤、染料および着色剤ならび  
10 に風味料を含み得る。

また、R 8 4 8 は、移植およびマイクロカプセル投与系を含む徐放性製剤として  
調製されうる。担体としては、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール  
酸、コラーゲン、シリコン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸のような生分解性  
15 で生物適合性のポリマーを用いることができる。そのような製剤を調製する方法は  
当業者に明らかであり、材料も市販品として入手できる。また、リポソーム懸濁  
液も適当な脂質（例えばステアロイルホスファチジルエタノールアミン、ステアロ  
イルホスファチジルコリン、アラカドイルホスファチジルコリンおよびコレステ  
ロール）を担体に用いて当業者に知られている方法によって調製することができる。

20

R 8 4 8 を有効成分として含有する非経口、皮内、皮下または局所適用のために  
用いられる溶液または懸濁液は以下の成分を含むことができる。注入用水、塩水溶  
液、固定油 (fixed oil)、 ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリ  
コールまたは他の合成溶媒のような滅菌希釈剤；ベンジルアルコールまたはメチル  
25 パラベンのような殺菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムのような酸  
化防止剤；エチレンジアミン四酢酸のようなキレート化剤；アセテート、クエン酸



またはリン酸のような緩衝剤および塩化ナトリウムまたはデキストロースのような張度を調整するための薬剤など。非経口製剤は、アンプル、使い捨て注射器またはガラスまたはプラスチック製の複投与量バイアル中に封入し得る。注射剤は、常法により調製することができ、例えば、当該化合物を適切な溶剤（例えば、滅菌された水、緩衝液、生理食塩水等）に溶解した後、フィルター等で濾過して滅菌し、次いで無菌的な容器に充填することにより調製することができる。静脈内に投与する場合、好ましいキャリアーは生理食塩水またはリン酸緩衝食塩水(PBS)である。

本発明において、外用剤は特に好適な剤型の一つである。R 8 4 8は、近似の化学構造を有するイミキモド、1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンと比較した場合、少なくとも20倍水溶性が高いという特性を持つ(pH 2.5、5.5、および7での水溶解度1000 $\mu$ g/ml以上)。この特性により、本発明の医薬は製剤化が容易なだけでなく、中枢や他の組織への有効成分移行性が低い。また、患部での効果は持続的である。このように本発明のR 8 4 8含有製剤は、外用剤として特に優れた性質を有する。

外用剤の剤型は、特に限定されるものではなく、クリーム状、ペースト状、ジェリー状、ゲル状、乳液状、液状等の形状になされたもの（軟膏剤、リニメント剤、ローション剤等）が薬物及び経皮吸収促進剤を溶解または混合分散させたものを支持体上に展延したもの（パップ剤等）、粘着剤中に上記薬物及び経皮吸収促進剤（本発明3の場合使用）を溶解または混合分散させたものを支持体上に展延したもの（プラスター剤、テープ剤等）などが挙げられる。上記基剤としては、薬学的に許容しうるものであればよく、軟膏剤、リニメント剤、ローション等の基剤として従来公知のものを用いることができ、例えば、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、コーンスターチ、トラガントガム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、キサンタンガム、デキストリン、カルボキシメチル

デンプン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、メトキシエチレン  
ー無水マレイン酸共重合体、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン等のポリ  
マー；ミツロウ、オリーブ油、カカオ油、ゴマ油、ダイズ油、ツバキ油、ラッカセ  
イ油、牛油、豚油、ラノリン等の油脂類；白色ワセリン、黄色ワセリン；パラフィ  
ン；  
5    ；ハイドロカーボンゲル軟膏（例えば、商品名プラスチベース、大正製薬社  
製）；ステアリン酸等の高級脂肪酸；セチルアルコール、ステアリルアルコール等  
の高級アルコール；ポリエチレングリコール；水などが挙げられる。さらに必要に  
応じて、カオリン、ベントナイト、酸化亜鉛、酸化チタン等の無機充填剤；粘度調  
節剤；老化防止剤；pH調節剤；グリセリン、プロピレングリコール等の保湿剤な  
10    ；などを添加してもよい。

外用基剤（軟膏、クリームなど）の場合、一般に膏体1gあたり、1～1000  
mgの、好ましくは3～300mgのR848あるいはその塩を有効成分として含有  
させることができる。

15    本発明の医薬は、投与形態や投与量には特に限定は無く、適宜当業者が用いうる  
方法で有れば良いが、下記の方法が例示される。

すなわち、経口投与の場合、吸入剤またはカプセル剤、錠剤、顆粒剤などの剤形  
で投与することができ、一般に、経口投与の場合、大人では1日当たり約1～約1  
000mgの範囲、好ましくは約10～約500mgの範囲を1回または数回に分  
20    けて投与する。

非経口投与の場合、水溶性懸濁液による皮下あるいは静脈注射剤、点滴剤、ある  
いは軟膏などの剤形で用いることができる。注射剤の場合、投与量は、患者の症状、  
年齢、体重等により異なり、また、対象疾患を有効に治療するに十分な量を適宜使  
用することになるが、約0.1～約500mgの範囲、好ましくは約3～約100m  
25    gの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。外用経皮製剤（液剤、  
油性軟膏、親水性軟膏あるいはクリーム）の場合、使用量は、疾患の種類や症状の

程度、患部の大きさ等によって異なるが、外用剤の量として、1日当たり0.1～100g、さらに好ましくは、1～10gを1回又は適当な回数に分けて患部に適用すればよい。

## 5 産業上の利用可能性

本発明により、アラキドン酸代謝異常に起因する各種皮膚疾患（乾癬、紫外線皮膚炎、肥満細胞症、基底細胞腫、有刺細胞癌等）が安全かつ効果的に治療できる。

### 実施例

10 以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例になんら限定されるものではない。

#### 製剤例1 注射用液剤

15 精製水（2mL）に、R848（200mg）およびエリスリトール（250mg）を溶解し、非経口投与用液剤を調製する。

#### 製剤例2 経口用液剤

20 精製水（1mL）に、R848（200mg）、グリセリン（200mg）、クエン酸（6mg）およびクエン酸ナトリウム（20mg）を溶解し、経口投与用液剤を調製する。

#### 製剤例3 クリーム

25 R848（2g）にクロタミトン5g、ニッコール（TS-10）5g、流動パラフィン3g、ミリスチン酸イソプロピル15gを加え、70℃に加温して溶解する。これにカルボキシビニルポリマー1gを水60gに膨潤した溶液を加え、攪拌して乳化する。次に、ジイソプロパノールアミン0.5gを水9.75gに溶か

した溶液を加え、均一になるまで攪拌してR 8 4 8を有効成分として含有するクリームを得る。

#### 製剤例 4 油性軟膏

- 5 R 8 4 8 (10 g) を精製水 (30 g) に溶解させ、ヘキシレングリコール (120 g) と混合する。これを溶融させた白色ワセリン (700 g)、白色ワックス (80 g) とプロピレングリコールステアレート (20 g) の混合物に添加し、温度を下げながら均質に攪拌してR 8 4 8を有効成分として含有する軟膏を得る。

10

#### 実施例 1

アラキドン酸誘発皮内反応に対するR 8 4 8の抑制作用

- 1) BALB/c マウス (雌、6週令) を日本チャールズリバー (神奈川、日本) より購入し、8週令まで予備飼育し使用した。
- 15 2) 試験薬物：R 8 4 8 (フリー体)
- 3) R 8 4 8を秤量後、アセトンに20 mg/mlと2 mg/mlの濃度に懸濁した。ジエチルエーテル麻酔下でマウス左耳介の表裏に10  $\mu$  l ずつR 8 4 8懸濁液を塗布した (R 8 4 8投与群)。コントロール群としてアセトンだけを左耳介の表裏に10  $\mu$  l ずつ塗布したマウスを用意した。
- 20 4) アラキドン酸塗布：R 8 4 8あるいはアセトン塗布4時間後に10%アラキドン酸 (CAYMAN CHEMICAL, Co., ミシガン、アメリカ) をR 8 4 8投与群とコントロール群の左耳介の表裏に10  $\mu$  l ずつ塗布した。
- 5) 皮内反応の測定：R 8 4 8あるいはアセトン塗布前 (抗原惹起せず) と10%アラキドン酸塗布1時間後 (抗原惹起したもの) にジエチルエーテル麻酔下でDial Thic
- 25 kness Gage (Mitutoyo Co., 東京、日本) で左右両耳介の厚さを測定した。皮内反応は、(抗原惹起した左耳介の厚さ) - (抗原惹起しない右耳介の厚さ) で表現した。

6)解析：スチューデントt-テスト(Student's t-test)検定で有意差検定を行った。1%以下の危険率で有意差が認められた場合は、 $p < 0.01$ の表示で表した。その結果を表1に示す。

5 表1. R848のアラキドン酸誘発皮内反応に対する抑制効果

	N	皮内反応 (平均値: $\mu\text{m}$ )	SEM	有意差検定
対照群	5	208.0	14.6	
R848 (2 mg/ml)	5	60.0	23.0	$p < 0.01$
R848 (20mg/ml)	5	62.0	13.2	$p < 0.01$

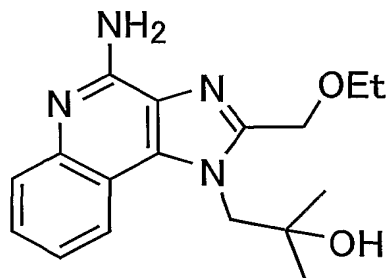
表1から明らかなように、R848 (2mg/ml、20mg/ml)は塗布後4時間後においても有意なアラキドン酸誘発皮内反応抑制効果を示した。この結果は、R848含有製剤がアラキドン酸代謝亢進に起因する皮膚疾患の治療剤または予防剤として有効である事を示す。

10 表2. 酸性～中性領域でのR848およびイミキモドの水溶解度

1 mlあたりの最大溶解量 ( $\mu\text{g}$ )			
	pH 2.5	pH 5.5	pH 7.4
イミキモド	32.4	50.4	3.4
R848	$> 1000$	$1000 >$	$1000 >$

## 請求の範囲

1. 下式で表される化合物



- 5 (R 8 4 8 : 4-アミノ-2-エトキシメチル- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-エタノール) またはその酸付加塩または溶媒和物を有効成分として含有するアラキドン酸代謝亢進に起因する皮膚疾患の予防および/または治療のための薬剤。
- 10 2. アラキドン酸代謝亢進に起因する皮膚疾患が乾癬、紫外線皮膚炎、肥満細胞症、基底細胞癌または有刺細胞癌である、1に記載の薬剤。
3. 経口投与用剤形である1または2に記載の薬剤。
- 15 4. 約1~約1000mg/日の投与単位用量のR848を含有する、3に記載の薬剤。
5. 非経口投与用剤形である1または2に記載の薬剤。
- 20 6. 約0.1~約500mg/日の投与単位用量のR848を含有する外用剤である5に記載の薬剤。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP01/09575

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER                  Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/4745, A61P17/00, 17/02, 17/06, 35/00</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>														
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)                  Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/4745</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)                  CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)</p>														
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>                     US 5389640 A (Minnesota Mining and Manufacturing Company),                      14 February, 1995 (14.02.1995),                      especially, Column 11, lines 58 to 68; Column 35,                      "EXAMPLE 99"                      &amp; WO 92/15582 A1      &amp; JP 6-504789 A                      &amp; AU 2715795 A      &amp; HU 67026 A                      &amp; CA 2104782 A      &amp; IE 920605 A                      &amp; ZA 9201540 A      &amp; NO 933069 A                      &amp; EP 582581 A      &amp; NZ 241784 A                      &amp; CZ 9301788 A      &amp; EP 872478 A2                 </td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>                     WO 98/24436 A2 (Minnesota Mining and Manufacturing Company),                      11 June, 1998 (11.06.1998),                      especially, page 1, line 23 to page 2, line 20;                      page 18, Claim 15                      &amp; AU 5368698 A      &amp; NO 992638 A                      &amp; US 5939090 A      &amp; CZ 9901955 A                      &amp; EP 942724 A      &amp; BR 9713677 A                 </td> <td>1-6</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 5389640 A (Minnesota Mining and Manufacturing Company), 14 February, 1995 (14.02.1995), especially, Column 11, lines 58 to 68; Column 35, "EXAMPLE 99" & WO 92/15582 A1      & JP 6-504789 A & AU 2715795 A      & HU 67026 A & CA 2104782 A      & IE 920605 A & ZA 9201540 A      & NO 933069 A & EP 582581 A      & NZ 241784 A & CZ 9301788 A      & EP 872478 A2	1-6	Y	WO 98/24436 A2 (Minnesota Mining and Manufacturing Company), 11 June, 1998 (11.06.1998), especially, page 1, line 23 to page 2, line 20; page 18, Claim 15 & AU 5368698 A      & NO 992638 A & US 5939090 A      & CZ 9901955 A & EP 942724 A      & BR 9713677 A	1-6			
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	US 5389640 A (Minnesota Mining and Manufacturing Company), 14 February, 1995 (14.02.1995), especially, Column 11, lines 58 to 68; Column 35, "EXAMPLE 99" & WO 92/15582 A1      & JP 6-504789 A & AU 2715795 A      & HU 67026 A & CA 2104782 A      & IE 920605 A & ZA 9201540 A      & NO 933069 A & EP 582581 A      & NZ 241784 A & CZ 9301788 A      & EP 872478 A2	1-6												
Y	WO 98/24436 A2 (Minnesota Mining and Manufacturing Company), 11 June, 1998 (11.06.1998), especially, page 1, line 23 to page 2, line 20; page 18, Claim 15 & AU 5368698 A      & NO 992638 A & US 5939090 A      & CZ 9901955 A & EP 942724 A      & BR 9713677 A	1-6												
<p><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.      <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>														
<table border="0"> <tr> <td>* Special categories of cited documents:</td> <td>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier document but published on or after the international filing date</td> <td>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>"&amp;" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention													
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone													
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art													
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family													
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means														
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
<p>Date of the actual completion of the international search                  15 January, 2002 (15.01.02)</p>		<p>Date of mailing of the international search report                  29 January, 2002 (29.01.02)</p>												
<p>Name and mailing address of the ISA/                  Japanese Patent Office</p>		<p>Authorized officer</p>												
<p>Facsimile No.</p>		<p>Telephone No.</p>												

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09575

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/40228 A2 (3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY), 13 July, 2000 (13.07.2000) & AU 2721600 A	1-6
A	WO 98/17279 A1 (Minnesota Mining and Manufacturing Company), 30 April, 1998 (30.04.1998) & AU 5164198 A                      & NO 991908 A & EP 938315 A                        & US 6039969 A & HU 9904665 A	1-6



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int. Cl<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/4745, A61P17/00, 17/02, 17/06, 35/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/4745

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
 CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 5389640 A (Minnesota Mining and Manufacturing Company) 1995.02.14 特に、11欄58-68行、35欄の"EXAMPLE 99"参照 & WO 92/15582 A1 & JP 6-504789 A & AU 2715795 A & HU 67026 A & CA 2104782 A & IE 920605 A & ZA 9201540 A & NO 933069 A & EP 582581 A & NZ 241784 A & CZ 9301788 A & EP 872478 A2	1-6

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願


の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日  
 15.01.02

国際調査報告の発送日  
 29.01.02

国際調査機関の名称及びあて先  
 日本国特許庁 (ISA/J.P)  
 郵便番号100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
 胡田 尚則   
 4P 7918  
 電話番号 03-3581-1101 内線 3491

C (続き) . . . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 98/24436 A2 (Minnesota Mining and Manufacturing Company) 1998.06.11 特に、1頁23行～2頁20行、18頁の請求の範囲 15参照 & AU 5368698 A & NO 992638 A & US 5939090 A & CZ 9901955 A & EP 942724 A & BR 9713677 A	1-6
A	WO 00/40228 A2 (3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY) 2000.07.13 & AU 2721600 A	1-6
A	WO 98/17279 A1 (Minnesota Mining and Manufacturing Company) 1998.04.30 & AU 5164198 A & NO 991908 A & EP 938315 A & US 6039969 A & HU 9904665 A	1-6